

**Untersuchungen zur Bedeutung des
Histamins für die Wirkung
hyaluronidasehemmender
Substanzen**

Nikolaus ~~von~~ Kontis

1960

**Untersuchungen zur Bedeutung des
Histamins für die Wirkung
hyaluronidasehemmender
Substanzen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nikolaus Kontis
aus Korinth/Griechenland

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:

Professor Dr. W. SEITZ

Dekan:

Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.60



INHALTSVERZEICHNIS

Problematik	5
Eigene Versuche	6
Methodik	6
Versuchsreihen	7
Berechnung der prozentualen Hemmung	14
Statistische Auswertung	14
Diskussion	42
Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	44

PROBLEMATIK

In früheren Untersuchungen haben MATHIES und Mitarbeiter (1-8) wahrscheinlich gemacht, dass der hyaluronidasehemmende Effekt entsprechend wirksamer Substanzen an eine Nebennierenmarkfunktion gebunden ist. Zur Erhärtung dieser Annahme wurde von MATHIES (9) und SCHEUFELE (10) die hyaluronidasehemmende Wirkung der Nebennierenmarkkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin untersucht. Dabei zeigte sich, dass sowohl nach Adrenalin als auch nach Noradrenalin bei intakten und adrenaletomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung gleicher Grössenordnung auftritt, wie sie nach Salicylaten, Pyrazolonen, Glucocorticoiden, Moorbädern usw. bei intakten Ratten vorhanden ist, bei adrenaletomierten Tieren jedoch ausbleibt. Auf Grund dieser Befunde ist eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung der hyaluronidasehemmenden Substanzen zu diskutieren. Eine weitere Stütze für diese Ansicht bilden die Untersuchungen von MATHIES und Mitarbeitern (11), nach denen der hyaluronidasehemmende Effekt des Natriumsalicylates, des Phenylbutazons, des Prednisolons, des Oestronsulfates und der Moorbäder ausbleibt, wenn vorher Ergotamintartrat appliziert wird. MATHIES (9), SCHEUFELE (10) und SCHLIERF (12) haben weiter feststellen können, dass Adrenalin seine hyaluronidasehemmende Wirkung nicht zeitlich zusammen mit dem an der Pupillenweite registrierbaren Effekt ausübt. Die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität tritt vielmehr erst in Erscheinung, wenn das durch die Adrenalinausschüttung erhöhte Blutspiegelniveau wieder auf einen niederen Wert abgesunken ist. Diese Feststellung lässt sich durch Adrenalindauerinfusionen bei adrenaletomierten Ratten erhärten. In diesen Versuchen tritt die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auch erst dann auf, wenn die über zwei Stunden dauernde Infusion abgesetzt worden ist. Es war demnach anzunehmen, dass durch die Adrenalinfreisetzung erst ein weiterer Mechanismus in Gang gesetzt wird, der letztlich die Hyaluronidasehemmung bedingt. Auf der Suche nach körpereigenen Substanzen, die möglicherweise im Anschluss an das Absinken des Adrenalinblutspiegels auf ein niederes Niveau freigesetzt und wirksam werden, haben MAXEIN (13) und HRISTOFORIS (14) das Heparin näher untersucht. Sie haben gefunden, dass die vom Heparin bekannte hyaluronidasehemmende Wirkung auch mit der unten beschriebenen Methodik im Rattenversuch in vivo zu reproduzieren ist. Dieser Effekt tritt auch bei adrenaletomierten Tieren, allerdings in etwas geringerem Ausmass, auf und kann durch vorherige Protaminsulfatgabe blockiert werden. Diese Blockade äussert sich sogar in einer fassbaren Steigerung der Hyaluronidaseaktivität, die vorerst nicht erklärt werden kann. Weitere Untersuchungen von MATHIES und Mitarbeitern (15) haben ergeben, dass auch die Hyaluronidasehemmung des Natriumsalicylates, des Prednisolons und der Moor-

bäder durch Protaminsulfat aufgehoben wird. Durch die Ergebnisse dieser Untersuchungen erscheint es möglich, dass Heparin am Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch hyaluronidasehemmend wirksame Substanzen beteiligt ist. Dabei ist noch nicht eindeutig geklärt, ob Heparin im Anschluss an die Adrenalinwirkung freigesetzt wird, da nach Untersuchungen von HRISTOFORIS (14) die Hyaluronidasehemmung des Heparins zwar noch vorhanden, aber doch deutlich geringer ist, wenn vorher Ergotamintartrat injiziert wird.

Auf der Suche nach weiteren körpereigenen Stoffen, die möglicherweise in dem genannten Reaktionsablauf wirksam werden, sollte in der vorgelegten Arbeit das Histamin näher untersucht werden. Vom Histamin ist eine hyaluronidasehemmende Wirkung bereits bekannt. Es wurde versucht, diese Wirkung in vivo mit der an der Klinik gebräuchlichen Methodik im Tierversuch zu reproduzieren und das Verhalten nach vorheriger Gabe eines Antihistaminicums, einer heparininaktivierenden Substanz und eines Adrenolyticums zu studieren. Daneben sollte die Hyaluronidasehemmung des Adrenalins unter Einfluss eines Antihistaminicums überprüft werden. Falls die Annahme einer Mitwirkung des Histamins beim Zustandekommen der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität wahrscheinlich wird, sollten die Kombinationen von Histamin mit Protaminsulfat und Ergotamintartrat sowie von Adrenalin und Avil als Antihistaminicum nähere Aufschlüsse über die hier vorliegenden Zusammenhänge geben.

EIGENE VERSUCHE

Methodik

Es wurden männlichen weissen Ratten im Gewicht von 150 bis 200 g vor und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation der zu untersuchenden Substanzen in die mit Pilca enthaarte Bauchhaut je eine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel intrakutan gesetzt. Für die Farbstoffquaddel wurde 0,1 ccm einer 0,6%igen Evansblaulösung injiziert. Zur Herstellung der Farbstoff+Hyaluronidaselösung wurden in 2 ccm der 0,6%igen Evanslösung 150 IE Hyaluronidase (Kinetin) gelöst, so dass bei der intrakutanen Injektion von 0,1 ccm 7,5 IE Hyaluronidase zur Wirkung kamen. Ausgewertet wurde die 10 Minuten nach Injektion erreichte Ausbreitung der Farbstoff-Flecken. Diese wurde durch Übertragung der Begrenzung auf Zelluloidstreifen und anschliessende planimetrische Ausmessung bestimmt. Naturgemäss zeigt die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eine weit raschere Ausbreitung als die reine Farbstoffquaddel, dagegen weist die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel nach Einwirkung einer hyaluronidasehemmenden Substanz eine gewisse Hemmung der Ausbreitung auf. Die Versuche wurden in Narkose mit 30 mg Evipan-Natrium/100 g Tier durchgeführt. Ein Einfluss von Barbituraten auf die Aktivität

der Hyaluronidase besteht nach WILHELM (16) nicht.

Histamin wurde in der Dosis von $1,5 \mu$ /100 g Ratte in die freigelegte Femoralvene injiziert, Ergotamintartrat mit $0,8 \text{ mg}/100 \text{ g}$ Ratte subcutan, und zwar 30 Minuten vor der Histamingabe. Dieser Zeitpunkt hat sich nach den Untersuchungen von MATHIES und Mitarbeitern (11) als zweckmässig erwiesen.

Protaminsulfat wurde mit $1,5 \text{ mg}/\text{Tier}$ ebenfalls in die Vene unmittelbar vor Histaminapplikation gegeben. Die Applikation von Avil erfolgte mit $5 \text{ mg}/100 \text{ g}$ Tier i. v. in die Femoralvene und zwar unmittelbar vor der Injektion des Histamins bzw. Adrenalins. Adrenalin wurde mit 1μ /100 g Tier pro Minute in die Femoralvene injiziert.

1. Versuchsreihe

Es wurde die Hyaluronidasehemmung $10'$, $30'$, $40'$, $50'$, $60'$ und $80'$ nach der Histamin-Injektion bestimmt. Die Histamin-Dosis betrug $1,5 \mu$ /100 g Ratte und wurde in die Femoralvene injiziert. Die Ergebnisse zeigen die Tabellen 1-6.

2. Versuchsreihe

Unmittelbar vor der Injektion des Histamins mit $1,5 \mu$ /100 g Ratte wurde Avil mit $5 \text{ mg}/100 \text{ g}$ Ratte i. v. injiziert. Die Aufhebung der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Histamins wird durch das Antihistaminicum Avil bei $10'$, $30'$, $40'$, und $50'$ aus den Ergebnissen der Tabellen 7 und 8 ersichtlich.

3. Versuchsreihe

Bei dieser Versuchsreihe wird der hemmende Einfluss des Ergotamins (Gynergen) auf das Histamin gezeigt. Es wurde Gynergen $0,8 \text{ mg}/100 \text{ g}$ Ratte subcutan $30'$ vor Einspritzung des Histamins injiziert. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigen die Tabellen 9-10.

4. Versuchsreihe

Es wurde Protaminsulfat mit $1,5 \text{ mg}/\text{Tier}$ i. v. vor Histaminapplikation injiziert. Nach $10'$, $30'$, $40'$ und $50'$ wurde eine Abschwächung der Hyaluronidasehemmung des Histamins festgestellt, wie es aus den Ergebnissen der Tabellen 11 und 12 zu schliessen ist.

5. Versuchsreihe

Hier wurde die Reduzierung der Hyaluronidasehemmung des Adrenalins durch Avil deutlich gemacht. Adrenalin mit 1μ und Avil mit $5 \text{ mg}/100 \text{ g}$ Ratte wurden nacheinander i. v. injiziert und nach $10'$, $15'$, $30'$, $40'$ und $50'$ die Quaddelausbreitung abgelesen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13-15 aufgeführt.

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	10' nach 1,5 γ Histamin/100 g Tier i. v.	vor	10' nach

180	124 mm ²	120 mm ²	205 mm ²	180 mm ²
200	110 mm ²	121 mm ²	178 mm ²	160 mm ²
200	107 mm ²	117 mm ²	228 mm ²	195 mm ²
180	136 mm ²	117 mm ²	216 mm ²	192 mm ²

TABELLE 1

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	30' nach 1,5 γ Histamin/100 g Tier i. v.	vor	30' nach

200	125 mm ²	126 mm ²	220 mm ²	170 mm ²
210	120 mm ²	126 mm ²	228 mm ²	200 mm ²
180	136 mm ²	123 mm ²	216 mm ²	190 mm ²
200	130 mm ²	120 mm ²	210 mm ²	170 mm ²

TABELLE 2

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	40' nach 1,5 γ Histamin/100 g Tier i. v.	vor	40' nach

190	128 mm ²	126 mm ²	185 mm ²	143 mm ²
185	154 mm ²	140 mm ²	188 mm ²	164 mm ²
170	145 mm ²	138 mm ²	230 mm ²	165 mm ²
185	150 mm ²	135 mm ²	213 mm ²	180 mm ²

TABELLE 3

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	50' nach	vor	50' nach
		1,5 μ Histamin/100 g Tier i. v.		
190	130 mm ²	124 mm ²	195 mm ²	159 mm ²
200	130 mm ²	126 mm ²	213 mm ²	155 mm ²
190	142 mm ²	130 mm ²	197 mm ²	170 mm ²
190	135 mm ²	127 mm ²	227 mm ²	179 mm ²

TABELLE 4

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	60' nach	vor	60' nach
		1,5 μ Histamin/100 g Tier i. v.		
165	115 mm ²	117 mm ²	240 mm ²	254 mm ²
180	127 mm ²	118 mm ²	214 mm ²	237 mm ²
185	116 mm ²	128 mm ²	190 mm ²	197 mm ²
190	145 mm ²	137 mm ²	230 mm ²	238 mm ²
155	145 mm ²	120 mm ²	212 mm ²	215 mm ²

TABELLE 5

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	80' nach	vor	80' nach
		1,5 μ Histamin/100 g Tier i. v.		
190	130 mm ²	120 mm ²	195 mm ²	180 mm ²
200	130 mm ²	112 mm ²	213 mm ²	195 mm ²
190	142 mm ²	119 mm ²	197 mm ²	182 mm ²
190	135 mm ²	130 mm ²	227 mm ²	198 mm ²

TABELLE 6

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	10' nach	40' nach	vor	10' nach	40' nach
		1,5	Histamin/100 g		5 mg Avil/100 g	i. v.

165	129 mm ²	123 mm ²	100 mm ²	187 mm ²	200 mm ²	201 mm ²
170	118 mm ²	126 mm ²	128 mm ²	194 mm ²	200 mm ²	205 mm ²
190	118 mm ²	103 mm ²	110 mm ²	212 mm ²	224 mm ²	240 mm ²
165	114 mm ²	113 mm ²	116 mm ²	200 mm ²	222 mm ²	236 mm ²

TABELLE 7

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	30' nach	50' nach	vor	30' nach	50' nach
		1,5	Histamin/100 g		5 mg Avil/100 g	i. v.

155	112 mm ²	118 mm ²	120 mm ²	173 mm ²	191 mm ²	180 mm ²
185	140 mm ²	140 mm ²	131 mm ²	220 mm ²	216 mm ²	215 mm ²
160	105 mm ²	106 mm ²	113 mm ²	200 mm ²	206 mm ²	210 mm ²
150	110 mm ²	114 mm ²	120 mm ²	198 mm ²	195 mm ²	193 mm ²
165	116 mm ²	102 mm ²		219 mm ²	192 mm ²	210 mm ²
175	135 mm ²	133 mm ²	144 mm ²	212 mm ²	223 mm ²	205 mm ²

TABELLE 8

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	10' nach	40' nach	vor	10' nach	40' nach
	1,5 μ Histamin/100 g	30' nach	0,8 mg Ergotamintartrat/100 g			

170	140 mm ²	150 mm ²	128 mm ²	200 mm ²	193 mm ²	190 mm ²
165	132 mm ²	130 mm ²	128 mm ²	207 mm ²	191 mm ²	210 mm ²
175	125 mm ²	120 mm ²	120 mm ²	175 mm ²	169 mm ²	194 mm ²
160	103 mm ²	135 mm ²	123 mm ²	195 mm ²	189 mm ²	190 mm ²
175	115 mm ²	110 mm ²	116 mm ²	214 mm ²	200 mm ²	212 mm ²

TABELLE 9

Tier- Gewicht	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	30' nach	50' nach	vor	30' nach	50' nach
	1,5 μ Histamin/100 g	30' nach	0,8 mg Ergotamintartrat/100 g			

165	110 mm ²	130 mm ²	128 mm ²	191 mm ²	245 mm ²	208 mm ²
150	102 mm ²	116 mm ²	114 mm ²	200 mm ²	223 mm ²	202 mm ²
165	105 mm ²	136 mm ²	120 mm ²	194 mm ²	243 mm ²	225 mm ²
155	108 mm ²	115 mm ²	124 mm ²	200 mm ²	218 mm ²	195 mm ²
150	123 mm ²	144 mm ²	120 mm ²	192 mm ²	207 mm ²	210 mm ²

TABELLE 10

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	10' nach	40' nach	vor	10' nach	40' nach
	1,5	g Histamin/100 g	nach 1,5 mg Protaminsulfat/Tier	1,5	mg Protaminsulfat/Tier	
175	120 mm ²	124 mm ²	120 mm ²	218 mm ²	182 mm ²	182 mm ²
190	125 mm ²	130 mm ²	104 mm ²	217 mm ²	200 mm ²	185 mm ²
200	135 mm ²	104 mm ²	132 mm ²	231 mm ²	220 mm ²	190 mm ²
200	107 mm ²	112 mm ²	117 mm ²	203 mm ²	187 mm ²	170 mm ²

TABELLE 11

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	30' nach	50' nach	vor	30' nach	50' nach
	1,5	g Histamin/100 g	nach 1,5 mg Protaminsulfat/Tier	1,5	mg Protaminsulfat/Tier	
160	128 mm ²	122 mm ²	125 mm ²	210 mm ²	200 mm ²	177 mm ²
175	137 mm ²	120 mm ²	118 mm ²	197 mm ²	190 mm ²	180 mm ²
175	125 mm ²	106 mm ²	128 mm ²	226 mm ²	210 mm ²	190 mm ²
150	122 mm ²	111 mm ²	110 mm ²	173 mm ²	262 mm ²	157 mm ²

TABELLE 12

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor	10' nach	30' nach	vor	10' nach	30' nach
	1 μ Adrenalin/100 g nach 5 mg Avil/100 g i. v.					

175	123 mm ²	110 mm ²	115 mm ²	210 mm ²	215 mm ²	256 mm ²
180	154 mm ²	130 mm ²	130 mm ²	208 mm ²	220 mm ²	237 mm ²
170	123 mm ²	137 mm ²	105 mm ²	216 mm ²	238 mm ²	240 mm ²
170	141 mm ²	112 mm ²	118 mm ²	234 mm ²	241 mm ²	246 mm ²

TABELLE 13

Tier- Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor	15' nach	vor	15' nach
	1 μ Adrenalin/100 g nach 5 mg Avil/100 g i. v.			

175	134 mm ²	140 mm ²	220 mm ²	208 mm ²
180	150 mm ²	128 mm ²	228 mm ²	210 mm ²
155	148 mm ²	120 mm ²	213 mm ²	197 mm ²
155	120 mm ²	128 mm ²	192 mm ²	189 mm ²

TABELLE 14

Tier-	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
Gewicht	vor	40'nach	50'nach	vor	40'nach	50'nach
in g	1 μ Adrenalin/100 g nach 5 mg Avil/100 g i. v.					

165	150 mm ²	140 mm ²	140 mm ²	215 mm ²	224 mm ²	230 mm ²
150	140 mm ²	120 mm ²	124 mm ²	200 mm ²	210 mm ²	208 mm ²
150	114 mm ²	129 mm ²	128 mm ²	206 mm ²	217 mm ²	209 mm ²
155	124 mm ²	122 mm ²	125 mm ²	210 mm ²	219 mm ²	212 mm ²

TABELLE 15

Berechnung der prozentualen Hemmung

Zur Berechnung der prozentualen Hemmung wurde die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln vor Gabe eines hyaluronidasehemmenden Stoffes einer 0%igen Hemmung der Hyaluronidaseaktivität gleichgesetzt. Die Flächenausbreitung der reinen Farbstoffquaddel vor Applikation der hyaluronidasehemmenden Substanzen entspricht einer 100%igen Hemmung. Zu dieser Feststellung wurde angenommen, dass die Ausbreitung einer Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität die gleiche Ausbreitungsgeschwindigkeit aufweisen würde. Unter Zugrundelegung dieser beiden Festpunkte wurde aus der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zu den verschiedenen Zeiten nach Applikation der zu untersuchenden Substanzen das Ausmass der Hyaluronidasehemmung errechnet. Die Farbstoffquaddel ohne Hyaluronidasebeimengung nach Applikation der untersuchten Substanzen wird bei der prozentualen Berechnung der Hemmung nicht berücksichtigt. Sie dient lediglich der statistischen Nachprüfung, in wie weit auch die reine Farbstoffquaddel durch die hyaluronidasehemmenden oder die Hemmung blockierenden Substanzen eine Veränderung ihrer Ausbreitungsgeschwindigkeit erfährt. Die Ergebnisse der prozentualen Berechnung finden sich in den Tabellen 31-45.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Methodik der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung hatte für jede Versuchsreihe bzw. jede Teilversuchsreihe zu prüfen, in wie weit zu den betrachteten Zeitpunkten für die Farbstoffquaddel bzw. die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesicherte Änderungen gegenüber dem Ausgangswert vorliegen. Ändert sich die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gegenüber ihrem Ausgangswert, so kann dieses nur dann als spezifischer Hyaluronidase-Effekt gedeutet werden, wenn gleichzeitig die reine Farbstoffquaddel unverändert bleibt. Liegt andererseits eine simultane Änderung der reinen Farbstoffquaddel und der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor, so bedeutet dieses nicht, dass keine Änderung der Hyaluronidase-Aktivität vorliegt. Es ist in diesen Fällen durchaus denkbar, dass sich zwei Effekte, nämlich eine Änderung der Hyaluronidaseaktivität und eine allgemeine Permeabilitätsänderung überlagern.

Das Verhalten der reinen Farbstoffquaddeln und dasjenige der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln wurde getrennt untersucht. Wir gingen dabei jeweils von linearen statistischen Modellen aus, die für die beiden Quaddel-Typen die gleichen waren. Wir legten die Annahme zugrunde, dass der Erwartungswert der Änderung, die ein Quaddel-Typus von einem Zeitpunkt des Versuches zum anderen erfährt, eine von den Versuchstieren unabhängige Grösse ist. Bestimmt man für jeden Zeitpunkt den Mittelwert der Quaddelgrössen, die zu diesem Zeitpunkt an den Versuchstie-

ren bestimmt wurden, so ist die Differenz zwischen zwei zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Mittelwerten ein statistischer Schätzwert für den Erwartungswert der tatsächlichen Änderung der Quaddelgrößen zwischen diesen beiden Zeitpunkten.

Die Prüfung der Frage, ob die Quaddeln im Versuchsablauf eine statistisch gesicherte Änderung erfahren, führten wir auf Grund des linearen statistischen Modelles mittels Varianz-Analysen durch (getrennt für die Farbstoff- und die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel). Das Ergebnis dieser Varianz-Analysen findet sich in den Tabellen 16-30. Es bedeutet in den Schemata der Varianz-Analysen jeweils n die Zahl der Freiheitsgrade, SAQ das Summen-Abstands-Quadrat und MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der jeweiligen Varianz-Komponente. Die Bedeutung der in den Spalten $F_{emp.}$ und p angegebenen Zahlenwerte wird weiter unten erläutert werden.

Diskussion der Ergebnisse der Varianz-Analysen

Die in den Varianz-Analysen angegebene Rest-Varianz ist ein Ausdruck für die Übereinstimmung zwischen dem statistischen Modell und dem empirischen Sachverhalt. Bei der Struktur der vorliegenden Versuche ist sie zugleich die beste Schätzung für den Versuchsfehler. Der in den Varianz-Analysen für die einzelnen Varianz-Komponenten angegebene Varianz-Quotient $F_{emp.}$ ist dementsprechend der Quotient der jeweiligen Varianz-Komponente mit der Rest-Varianz. In der Spalte p ist angegeben, welche Überschreitungswahrscheinlichkeit diesem Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ in der zugehörigen F -Verteilung zukommt, sofern diese Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ist.

Eine statistisch gesicherte Änderung der Quaddeln während des Versuchsablaufes kann nur dann behauptet werden, wenn der zur Varianz zwischen den Zeiten gehörige Varianz-Quotient $F_{emp.}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % besitzt. Danach sind die Ergebnisse der Varianz-Analysen wie folgt zu interpretieren.

Reine Farbstoff-Quaddel. Bei der Versuchsreihe 1c liegt eine gesicherte, bei den Versuchsreihen 1d und 1f eine schwach gesicherte Änderung der reinen Farbstoff-Quaddel vor.

Die Versuchsreihe 3b weist ebenfalls eine statistisch gesicherte Änderung der reinen Farbstoff-Quaddel auf. Bei allen anderen Versuchsreihen lässt sich eine Änderung der reinen Farbstoffquaddel statistisch nicht nachweisen. Dieses darf jedoch nicht dahingehend gedeutet werden, dass solche Effekte nicht vorhanden sind, vielmehr ist nur anzunehmen, dass diese Effekte so schwach sind, dass sie bei dem vorliegenden Stichprobenumfang statistisch nicht zu sichern waren.

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel. Bei allen Teilversuchsreihen der Versuchsreihe 1 besitzt der zur Varianz zwischen den Zeiten gehörige Varianz-Quotient F_{emp} eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner als 5 % ist, bei den Teilversuchsreihen 1a, 1b und 1d ist diese Überschreitungswahrscheinlichkeit sogar kleiner als 1%. Bei allen diesen Teilversuchsreihen lässt sich somit eine zumindest schwach gesicherte Änderung der Hyaluronidase-Quaddel nachweisen.

Bei der Versuchsreihe 2 liegt nur für die Teilversuchsreihe 2a eine statistisch gesicherte Änderung der Hyaluronidase-Quaddel vor.

Bei der Versuchsreihe 3 ist ebenfalls nur für die Teil-Versuchsreihe 3b die Änderung der Hyaluronidase-Quaddel statistisch zu sichern.

Bei der Versuchsreihe 4 liegt für beide Teil-Versuchsreihen eine statistisch ausreichende Sicherung für die Aussage vor, dass sich die Hyaluronidase-Quaddel während des Versuchsablaufes ändert.

Bei der Versuchsreihe 5 ist für sämtliche Teilversuchsreihen eine statistisch gesicherte Änderung der Hyaluronidase-Quaddel nachweisbar.

Die Varianz-Analysen machen nur eine generelle Aussage darüber, ob die betrachteten Quaddel-Typen innerhalb einer Versuchsreihe statistisch gesicherte Änderungen erfahren. Sie gestatten keine Aussagen darüber, zwischen welchen Zeitpunkten statistisch gesicherte Änderungen in der Grösse der Quaddeln vorliegen. Um hierüber eine Aussage machen zu können, ist es notwendig, an die Varianz-Analysen einen weiteren Test anzuschliessen, der zum simultanen Vergleich mehrerer Mittelwerts-Differenzen dient. Ein solcher Test ist der Duncan-Test, dessen Ergebnisse im folgenden Abschnitt besprochen werden.

Statistische Untersuchungen zum zeitlichen Versuchsablauf

In den Tabellen 31-45 ist für jeden Zeitpunkt und für jeden Quaddel-Typus (F = Farbstoffquaddel; FH = Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel) der Mittelwert $\bar{x}$ aus sämtlichen zu diesem Zeitpunkt bestimmten Quaddelgrössen angegeben. Wie bereits oben bei der Besprechung der statistischen Methodik erwähnt wurde, ist die Differenz zwischen dem zu einem bestimmten Zeitpunkt gehörigen Mittelwert und dem zu den Ausgangswerten gehörigen Mittelwert die beste statistische Schätzung für den Erwartungswert der Änderung, welche die Quaddelgrösse zu diesem Zeitpunkt gegenüber ihrem Ausgangswert erfährt. Diese Differenz ist in den Tabellen in der Spalte $\bar{x}_t - \bar{x}_0$ angegeben, wobei ein positiver Wert eine Vergrösserung, ein negativer Wert eine Verkleinerung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet. Um zu entscheiden, zu welchen Zeitpunkten statistisch gesicherte

Änderungen der Quaddeln gegenüber ihrem Ausgangswert vorliegen, musste geprüft werden, welche der angegebenen Differenzen statistisch gesichert von 0 verschieden sind. Wie bereits oben erwähnt, wandten wir hierzu den Duncan-Test an. Soweit dieser Test für die Aussage, der betrachtete Quaddel-Typus habe zu einem speziellen Zeitpunkt eine Änderung gegenüber seinem Ausgangswert erfahren, eine Irrtumswahrscheinlichkeit ergab, die kleiner als 5 % ist, wurde dieses in der Spalte p der Tabellen vermerkt. Nur in diesen Fällen kann behauptet werden, dass eine statistisch gesicherte Änderung der Quaddel zu dem betreffenden Zeitpunkt gegenüber ihrem Ausgangswert vorliegt (5% schwache Sicherung; 1% ausreichende Sicherung).

Schliesslich enthalten die Tabellen 31-45 für jeden Zeitpunkt die Varianzen s^2 der Messwerte, und ausserdem für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel die in üblicher Weise berechnete prozentuale Hemmung. Die Änderung der Varianz s^2 von einem Zeitpunkt zum anderen kann als ein Mass für die biologische Variabilität in der Reaktion der Tiere angesehen werden. Da die Varianz des gleichen Quaddel-Typus innerhalb der gleichen Teilversuchsreihe überall sehr homogen sind, darf geschlossen werden, dass die Tiere sehr gleichartig reagieren.

Interpretation der statistischen Ergebnisse

Es lässt sich schwer entscheiden, ob in der Versuchsreihe 1 der starke Anstieg der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel von der 50. zur 60. Minute ein reiner Hyaluronidase-Effekt ist oder ob er durch die Auswahl der Tiere hauptsächlich zufallsbedingt ist. Dass die an sich starke Hemmung 40' p.i. nur schwach statistisch gesichert ist, muss als rein zufälliger Effekt angesehen werden. Hinsichtlich des Verhaltens der reinen Farbstoffquaddel erscheint es interessant, dass dieses in etwa zu dem der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel parallel geht, wenn auch natürlich in abgeschwächtem Masse. Ob dieses rein zufällig ist oder ob hier tatsächlich ein Zusammenhang besteht, kann auf Grund dieser wenigen Versuche selbstverständlich nicht entschieden werden.

Bei der simultanen Gabe von Histamin und Protaminsulfat (Versuchsreihe 4) bleibt im Prinzip die volle hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins erhalten. Anders verhält es sich jedoch bei der Kombination von Histamin und Avil (Versuchsreihe 2) bzw. Histamin und Ergotamintartrat (Versuchsreihe 3), wo nicht nur die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins aufgehoben wird, sondern sich sogar eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität einstellt. Beim Ergotamintartrat ist es allerdings fraglich, ob es sich hier um einen spezifischen Hyaluronidase-Effekt handelt, da die reine Farbstoffquaddel zu den gleichen Zeitpunkten eine statistisch gesicherte Vergrösserung erfährt.

Bei den Versuchsreihen mit simultaner Gabe von Adrenalin und Avil (Versuchsreihe 5) ist bemerkenswert, dass 15' p. i. eine gesicherte Hyaluronidasehemmung vorliegt. Nach den Versuchen von SCHMIDT (17) zeigt sich bei alleiniger Gabe von Adrenalin zu diesem Zeitpunkt eine hoch gesicherte und starke Hyaluronidasehemmung, die somit bei den vorliegenden Versuchen durch die Gabe von Avil nicht blockiert werden konnte. Ebenso wie bei den Versuchen mit Histamin + Avil (Versuchsreihe 2) führt die kombinierte Gabe von Adrenalin und Avil (Versuchsreihe 5) schliesslich zu einer Vergrösserung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel. Hinsichtlich des Verhaltens der Farbstoffquaddel erscheint es interessant, dass diese sowohl bei Histamin als auch bei Adrenalin bei kombinierter Gabe mit Avil sich im Gegenteil zur Hyaluronidase-Quaddel verändert; d. h. sie wird grösser, wenn die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel kleiner wird bzw. umgekehrt. Ob sich hieraus irgendwelche Schlüsse ziehen lassen oder ob hier nur ein zufälliger Effekt vorliegt, kann naturgemäss bei den wenigen Versuchstieren nicht entschieden werden. Immerhin erscheint mir dieses Phänomen bemerkenswert.

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	252	84	-	
Zwischen Zeiten	1	1	1	-	
Rest-Varianz	3	299	99	-	
Gesamt-Varianz	7	552	79		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	2.066	688	36,21	1,0%
Zwischen Zeiten	1	1.250	1.250	65,79	1,0%
Rest-Varianz	3	57	19		
Gesamt-Varianz	7	3.373	482		

TABELLE 16
(Versuchsreihe 1a)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	44	15	-	
Zwischen Zeiten	1	32	32	-	
Rest-Varianz	3	121	40		
Gesamt-Varianz	7	197	28		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	658	219	3,47	-
Zwischen Zeiten	1	2.592	2.592	41,14	1,0%
Rest-Varianz	3	188	63		
Gesamt-Varianz	7	3.438	491		

TABELLE 17
(Versuchsreihe 1b)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	738	246	41,00	1,0%
Zwischen Zeiten	1	288	288	48,00	1,0%
Rest-Varianz	3	19	6		
Gesamt-Varianz	7	1.045	149		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.603	534	3,45	-
Zwischen Zeiten	1	3.362	3.362	21,69	5,0%
Rest-Varianz	3	465	155		
Gesamt-Varianz	7	5.430	776		

TABELLE 18
(Versuchsreihe 1c)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	98	33	5,50	-
Zwischen Zeiten	1	112	112	18,66	5,0%
Rest-Varianz	3	18	6		
Gesamt-Varianz	7	228	32		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	754	251	2,73	-
Zwischen Zeiten	1	3,570	3,570	38,80	1,0%
Rest-Varianz	3	276	92		
Gesamt-Varianz	7	4.600	657		

TABELLE 19
(Versuchsreihe 1d)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	785	196	2,06	-
Zwischen Zeiten	1	78	78	-	
Rest-Varianz	4	381	95		
Gesamt-Varianz	9	1.244	138		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	3.327	832	27,73	1,0%
Zwischen Zeiten	1	302	302	10,06	5,0%
Rest-Varianz	4	121	30		
Gesamt-Varianz	9	3.750	417		

TABELLE 20
(Versuchsreihe 1e)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	111	37	1,27	-
Zwischen Zeiten	1	325	325	11,21	5,0%
Rest-Varianz	3	87	29		
Gesamt-Varianz	7	523	75		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	856	285	12,95	5,0%
Zwischen Zeiten	1	741	741	33,68	5,0%
Rest-Varianz	3	67	22		
Gesamt-Varianz	7	1.664	237		

TABELLE 21
(Versuchsreihe 1f)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	299	99	1,05	-
Zwischen Zeiten	2	78	39	-	
Rest-Varianz	6	564	94		
Gesamt-Varianz	11	941	85		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.875	625	16,03	1,0%
Zwischen Zeiten	2	1.002	501	12,85	1,0%
Rest-Varianz	6	234	39		
Gesamt-Varianz	11	3.111	283		

TABELLE 22
(Versuchsreihe 2a)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2.188	438	5,47	5,0%
Zwischen Zeiten	2	344	172	2,15	-
Rest-Varianz	10	804	80		
Gesamt-Varianz	17	3.336	196		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2.398	480	5,92	1,0%
Zwischen Zeiten	2	13	7	-	
Rest-Varianz	10	813	81		
Gesamt-Varianz	17	3.424	201		

TABELLE 23
(Versuchsreihe 2b)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.175	294	3,42	-
Zwischen Zeiten	2	120	60	-	
Rest-Varianz	8	691	86		
Gesamt-Varianz	14	1.986	142		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.514	378	7,87	1,0%
Zwischen Zeiten	2	356	178	3,71	-
Rest-Varianz	8	381	48		
Gesamt-Varianz	14	2.251	161		

TABELLE 24
(Versuchsreihe 3a)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	581	145	2,73	-
Zwischen Zeiten	2	883	441	8,32	1,0%
Rest-Varianz	8	425	55		
Gesamt-Varianz	14	1.889	135		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	697	174	1,50	-
Zwischen Zeiten	2	2.448	1.224	10,55	1,0%
Rest-Varianz	8	931	116		
Gesamt-Varianz	14	4.076	291		

TABELLE 25
(Versuchsreihe 3b)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	211	70	-	
Zwischen Zeiten	2	76	38	-	
Rest-Varianz	6	1.044	174		
Gesamt-Varianz	11	1.331	121		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.184	394	8,21	5,0%
Zwischen Zeiten	2	1.534	1.267	26,39	1,0%
Rest-Varianz	6	288	48		
Gesamt-Varianz	11	4.006	364		

TABELLE 26
(Versuchsreihe 4a)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	235	78	1,86	-
Zwischen Zeiten	2	354	177	4,21	-
Rest-Varianz	6	255	42		
Gesamt-Varianz	11	844	77		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	3.167	1.055	32,97	0,1%
Zwischen Zeiten	2	1.309	654	20,43	1,0%
Rest-Varianz	6	195	32		
Gesamt-Varianz	11	4.671	425		

TABELLE 27
(Versuchsreihe 4b)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	788	263	2,12	-
Zwischen Zeiten	2	706	353	2,84	-
Rest-Varianz	6	748	124		
Gesamt-Varianz	11	2.242	204		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	561	187	1,97	-
Zwischen Zeiten	2	1.555	777	8,18	5,0%
Rest-Varianz	6	571	95		
Gesamt-Varianz	11	2.687	244		

TABELLE 28
(Versuchsreihe 5a)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	266	66	-	
Zwischen Zeiten	1	203	203	1,56	-
Rest-Varianz	4	522	130		
Gesamt-Varianz	9	991	110		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	938	234	13,76	
Zwischen Zeiten	1	372	372	21,88	1,0%
Rest-Varianz	4	67	17		
Gesamt-Varianz	9	1.377	153		

TABELLE 29
(Versuchsreihe 5b)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	785	261	3,95	-
Zwischen Zeiten	2	37	18	-	
Rest-Varianz	6	399	66		
Gesamt-Varianz	11	1.221	111		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	463	154	11,84	1,0%
Zwischen Zeiten	2	202	101	7,77	5,0%
Rest-Varianz	6	78	13		
Gesamt-Varianz	11	743	67		

TABELLE 30
(Versuchsreihe 5c)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung p	
F_v	4	119	180			
FH_v	4	207	455			
$F_{10'}$	4	119	4	0		
$FH_{10'}$	4	182	252	- 25	28,5%	1,0%

TABELLE 31
(Versuchsreihe 1a)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung p	
F_v	4	128	47			
FH_v	4	218	57			
$F_{30'}$	4	124	8	- 4		
$FH_{30'}$	4	182	225	- 36	38,8%	1,0%

TABELLE 32
(Versuchsreihe 1b)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	144	131			
FH_v	4	204	458			
F_{40}	4	132	122	- 12		1,0%
FH_{40}	4	163	231	- 41	62,3%	5,0%

TABELLE 33
(Versuchsreihe 1c)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	134	32			
FH_v	4	208	225			
F_{50}	4	127	6	- 7		5,0 %
FH_{50}	4	166	118	- 42	54,5%	1,0%

TABELLE 34
(Versuchsreihe 1d)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	5	130	220			
FH_v	5	217	365			
$F_{60'}$	5	124	71	- 6		
$FH_{60'}$	5	228	497	+ 11	-12,2%	5,0%

TABELLE 35
(Versuchsreihe 1e)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	134	32			
FH_v	4	208	225			
$F_{80'}$	4	121	34	- 13		5,0%
$FH_{80'}$	4	189	82	- 19	24,1%	5,0%

TABELLE 36
(Versuchsreihe 1f)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	120	42			
FH_v	4	198	112			
$F_{10'}$	4	116	109	- 4		
$FH_{10'}$	4	211	177	+ 13	-16,2%	5,0%
$F_{40'}$	4	113	137	- 7		
$FH_{40'}$	4	220	414	+ 22	-27,2%	1,0%

TABELLE 37
(Versuchsreihe 2a)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	6	119	206			
FH_v	6	204	311			
$F_{30'}$	6	119	224	0		
$FH_{30'}$	6	204	197	- 1	- 0,6%	-
$F_{50'}$	6	128	168	+ 9		
$FH_{50'}$	6	202	174	- 2	1,8%	-

TABELLE 38
(Versuchsreihe 2b)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung p	
F_v	5	123	209			
FH_v	5	198	220			
$F_{10'}$	5	129	230	+ 6		
$FH_{10'}$	5	188	135	- 10	13,4%	-
$F_{40'}$	5	123	27	0		
$FH_{40'}$	5	199	119	+ 1	-1,4%	-

TABELLE 39
(Versuchsreihe 3a)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung p	
F_v	5	110	65			
FH_v	5	196	113			
$F_{30'}$	5	128	159	+ 18		1,0%
$FH_{30'}$	5	227	269	+ 31	-40,5%	1,0%
$F_{50'}$	5	121	27	+ 11		5,0%
$FH_{50'}$	5	208	124	+ 12	-15,4%	5,0%

TABELLE 40
(Versuchsreihe 3b)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	122	136			
FH_v	4	217	131			
$D_{10'}$	4	117	137	- 5		
$FH_{10'}$	4	197	287	- 20	20,2%	1,0%
$F_{40'}$	4	116	145			
$FH_{40'}$	4	182	72	- 35	35,8%	1,0%

TABELLE 41
(Versuchsreihe 4a)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	128	42			
FH_v	4	201	501			
$F_{30'}$	4	114	57	- 14		
$FH_{30'}$	4	190	428	- 11	13,7%	5,0%
$F_{50'}$	4	120	64	- 8		
$FH_{50'}$	4	176	191	- 25	31,7%	1,0%

TABELLE 42
(Versuchsreihe 4b)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	135	228			
FH_v	4	217	140			
$F_{10'}$	4	122	177	- 13		
$FH_{10'}$	4	228	167	+ 11	-12,5%	-
$F_{30'}$	4	117	106	- 18		
$FH_{30'}$	4	245	70	+ 28	-30,1%	1,0%

TABELLE 43
(Versuchsreihe 5a)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	5	138	146			
FH_v	5	213	179			
$F_{15'}$	5	129	68	- 9		
$FH_{15'}$	5	201	72	- 12	15,3%	1,0%

TABELLE 44
(Versuchsreihe 5b)

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	132	259			
FH_v	4	208	40			
$F_{40'}$	4	128	82	- 4		
$FH_{40'}$	4	217	34	+ 9	-12,5%	1,0%
$F_{50'}$	4	129	54	- 3		
$FH_{50'}$	4	215	106	+ 7	- 8,9%	5,0%

TABELLE 45
(Versuchsreihe 5c)

DISKUSSION

In den Versuchen der vorgelegten Arbeit konnte die von Histamin bekannte Hyaluronidasehemmung mit der angewandten Versuchsanordnung ebenfalls deutlich gemacht werden. Eine hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamin in vitro beschreiben bereits GLICK und KAUFMANN(18). Dagegen bestreiten PANTLITSCHKO und KAISER (19) eine Hyaluronidasehemmung des Histamins in vitro auf Grund ihrer Versuche. SWYER (20) beschreibt sogar eine Aktivierung der Hyaluronidaseaktivität durch Histamin in vivo. Unsere Versuchsergebnisse bei intravenösen Gaben in geringen Dosen haben eindeutig eine hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins ergeben, die durch ein Antihistaminikum (Avil) aufzuheben war. Es wurde sogar eine fassbare Steigerung der Hyaluronidaseaktivität bei gleichzeitiger Gabe von Histamin und Avil gefunden. Für diese Feststellung könnte die Hemmung des normalerweise in der Haut der Ratten reichlich vorhandenen Histamins eine Erklärung darstellen. Die Versuche des Einflusses des Histamins auf die Hyaluronidaseaktivität nach vorheriger Ergotamingabe zeigen, abgesehen von einem anfänglich statistisch nicht zu sichernden positiven Wert, ebenfalls negative Werte im Sinne einer Steigerung der Hyaluronidaseaktivität, während die Kombination von Histamin und Protaminsulfat eine zwar etwas geringere aber statistisch gesicherte Hemmung der Hyaluronidaseaktivität ergibt. Es lässt sich also feststellen, dass die Hyaluronidasehemmung des Histamins nicht nur durch ein Antihistaminikum, sondern auch durch das Adrenolyticum Ergotamin, nicht dagegen durch das heparinblockierende Protaminsulfat aufgehoben wird. Avil schwächt die Hyaluronidasehemmung des Adrenalins weitgehend ab. Da nach den Untersuchungen von HRISTOFORIS (14) die Hyaluronidasehemmung des Heparins nur durch Protaminsulfat vollständig aufgehoben, dagegen durch Avil und Ergotamin nur wesentlich abgeschwächt wird, sind Überlegungen möglich, die eine etwaige Beteiligung des Histamins neben dem Heparin zum Ziele haben. Da Avil die Hyaluronidasehemmung des Adrenalins weitgehend reduziert, ist anzunehmen, dass Histamin in einem die Hyaluronidasehemmung bedingenden Reaktionsablauf hinter dem Adrenalin steht. Auffallend ist jedoch, dass die Hyaluronidasehemmung des Histamins durch Ergotamin ebenfalls aufgehoben wird. Hierzu ist zu sagen, dass nach Untersuchungen von BIRCHER und SCHALCH (21) die sympathikolytisch wirkenden Mutterkornalkaloide auch eine charakteristisch antihistaminergische Wirkung besitzen. Deshalb spricht das genannte Ergebnis nicht unbedingt dafür, dass Adrenalin erst durch Histamin freigesetzt wird, und auch STAUB (22-24) beschreibt bereits die Histaminausschüttung durch Adrenalin. Im Zusammenhang mit den genannten Befunden von HRISTOFORIS (14) ist demnach festzustellen, dass alle Stoffe, die die Hyaluronidasehemmung einerseits des Histamins und andererseits des Heparins blockieren, wechselseitig auch die Hem-

mung des Heparins bzw. Histamins blockierend beeinflussen. Da die Hyaluronidasehemmung der Salicylate, des Prednisolons und der Moorbäder sowie auch des Adrenalins sowohl durch Protaminsulfat als auch durch Avil als auch durch Ergotamintartrat fast vollständig oder gänzlich blockiert wird, so bleibt nach den oben angeführten Ergebnissen nur anzunehmen, dass im Anschluss an die Adrenalinwirkung sowohl Histamin als auch Heparin freigesetzt werden, wobei aber nicht das eine ohne das andere wirksam werden kann. Diese Feststellung verwundert nicht, da nach WERLE und AMANN (27) sowie SANYAL und WEST (26) das Histamin in den Mastzellen mit grosser Wahrscheinlichkeit an die SO_3H -Gruppen des in den Granula enthaltenen Heparins gebunden ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Versuche haben eine teils bekannte, teils aber auch bestrittene hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins in vivo gezeigt. Diese Wirkung ist durch Avil als Antihistaminicum und Ergotamintartrat als Adrenolyticum mit ebenfalls antihistaminergischen Eigenschaften aufzuheben. Durch Protaminsulfat als heparininaktivierende Substanz wird die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins nur abgeschwächt. Nach Kenntnis der Arbeiten anderer Autoren wird die Mithilfe des Histamins beim Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch entsprechend wirksame Substanzen diskutiert. Es wird wahrscheinlich gemacht, dass im Anschluss an eine Katecholaminwirkung nach Ausschüttung aus dem Nebennierenmark Histamin und Heparin aus den Mastzellen freigesetzt werden, wobei aber nicht die eine ohne die andere Substanz wirksam werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) MATHIES, H. u. JANKOWSKI, A.:
Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
- 2) MATHIES, H.:
Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 3) MATHIES, H. u. v. WERTHER, G.:
Arzneimittelforsch. im Druck
- 4) MATHIES, H., BIECHELE, I. u. HARTMANN, M.:
im Manuskript
- 5) MATHIES, H.:
Z. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 6) MATHIES, H. u. v. WERTHER, G.:
Z. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
- 7) MATHIES, H.:
Med. Mschr. 12, 685 (1958)
- 8) MATHIES, H.:
Z. Rheumaforsch. im Druck
- 9) MATHIES, H.:
Arch. int. Pharmacodyn. im Druck
- 10) SCHEUFELE, R.:
Diss. München 1958
- 11) MATHIES, H., GLÜCK, A., POULANTZAS, J. u. SCHMIDT, D.:
Med. exp. im Druck
- 12) SCHLIERF, G.:
Diss. München 1959
- 13) MAXEIN, H.:
Diss. München 1959
- 14) HRISTOFORIS, A.:
Diss. München in Vorbereitung
- 15) MATHIES, H. u. Mitarb.:
in Vorbereitung
- 16) WILHELMI, G.:
zit. Domenjoz, R.: Arch. exper. Path.
Pharmakol. 225, 14 (1955)
- 17) SCHMIDT, D.:
Diss. München in Vorbereitung
- 18) GLICK u. KAUFMANN:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 74, 279 (1950)
zit. Pantlitschko, M. u. Kaiser, E. (19)
- 19) PANTLITSCHKO, M. u. Kaiser, E.:
Biochem. Zschr. 322, 137 (1951)

- 20) SWYER, Biochem. J. 42, 28 (1948); zit. Pantlitschko,
M. u. Kaiser, E. (19)
- 21) BIRCHER, R. u. SCHALCH, W.R.:
Helv. Physiol. Acta 6, 813 (1948)
- 22) STAUB, H.: Exper. 2, 29 (1946)
- 23) STAUB, H.: Schweiz. med. Wschr. 76, 818 (1946)
- 24) STAUB, H.: Helv. Physiol. Acty 4, 539 (1946)
- 25) WERLE, E. u. AMANN, R.: Naturwissenschaften 42, 583 (1955)
- 26) SANYAL, R.K. u. WEST, G.B.:
Nature (London) 1956, 1293

Ich danke Herrn Professor Dr. W. SEITZ für die Überlassung des Themas und besonders auch Herrn Dr. H. MATHIES für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas. Ebenfalls möchte ich danken Herrn Dipl. -Math. K. LIEBRICH für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 22.3.34 in Korinth/Griechenland als Sohn der Eheleute Anastasios und Katerina Kontis geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des humanistischen Gymnasiums meiner Heimatstadt legte ich im Juli 1952 meine Reifeprüfung ab. Seit September 1954 befinde ich mich in Deutschland. Im Wintersemester 1954-55 begann ich das medizinische Studium in München und bestand dort im Frühjahr 1957 die ärztliche Vorprüfung und am 9.8.1960 mein med. Staatsexamen.

